Aus der Universitätsfrauenklinik in Hamburg
Direktor: Professor Dr. Th. Heynemann.

Bestehen Beziehungen zwischen Schwangerschaftstoxikose einerseits und Zwillingsschwangerschaft und Mißbildung andererseits?

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der

Medizinischen Fakultät

der

Hansischen Universität

in Hamburg

vorgelegt von

Karl Berrens

cand. med.

aus Büsbach (Eifel)

1939.

Druck H. Trapp, Bonn, Stiftsgasse 11.

Berichterstatter: Professor Dr. Th. Heynemann.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet!

Disposition.

I. Bedeutung der Schwangerschaftstoxikose.
   1) Häufigkeit,
   2) Vorzeitige Geburt,
   3) Kindliche Mortalität,
   4) Mütterliche Mortalität,
   5) Para-Verhältnisse.

II. Bestehen Beziehungen zwischen Schwangerschaftstoxikose und Zwillingsschwangerschaft?
   1) Chronologische Darstellung des Problems,
   2) Stellungnahme und Befunde.

III. Bestehen Beziehungen zwischen Schwangerschaftstoxikose und Mißbildung?
   1) Ausgangsreferat,
   2) Definition des Begriffes Mißbildung,
   3) Ätiologie der Mißbildungen,
   4) Theorie der „Dysionischen Genese",
   5) Eigene Befunde und Auswertung derselben,
   6) Anhang.

IV. Zusammenfassende Schlußbetrachtung.

I. Bedeutung der Schwangerschaftstoxikose.

Fragt man sich, welches Thema in der geburtshilflichen Literatur den breitesten Raum einnimmt, dann wird man sich wohl für die Schwangerschaftstoxikose — mit der Eklampsie als Prototyp — entscheiden. Bei der erschreckend großen Gefahr, welche diese „ernsteste und bedrohlichste der durch die Gestationsvorgänge hervorgerufenen Störungen" (Heynemann) für Mutter und Kind birgt, ist das nicht weiter verwunderlich. Muß doch selbst die so gefürchtete Placenta praevia in diesem traurigen Wettbewerb der Eklampsie den Vorrang mit Abstand lassen. Ihre Bedeutung möchte ich mit einigen am Krankengut der Universitäts-Frauenklinik in Hamburg gewonnenen Daten noch besonders unterstreichen.

Um dafür eine brauchbare Basis mit genügender Breite zu haben, sah ich alle Geburtsberichte von 1900—1937 durch. In diesen 38 Jahren sind 43 197 Geburten verzeichnet mit 910 Eklampsien (einschließl. Vorstadien), die sich verteilen auf:

23 Patientinnen mit Hydrops gravidarum
164 „ „ Schwangerschaftsnephrose
175 „ „ Prae-Eklampsie
548 „ „ ausgesprochener Eklampsie.

Obige Untergruppen der Eklampsie faßt man wohl auch zusammen unter der Bezeichnung „ödemo-nephrotischer Formenkreis" (siehe hierzu Halban-Seitz: Biologie und Pathologie des Weibes).

Die Häufigkeit der Eklampsie wechselt sehr von Gegend zu Gegend, zudem ist sie in der Stadt häufiger als auf dem Lande.

Es kommt eine Eklampsie in:

Mecklenburg (Durchschnitt)	auf 446 Geb.	= 0,224 %	Büttner
„ (ungünstige Jahre)	„ 365 „	= 0,183 %	„
„ (günstige „)	„ 625 „	= 0,314 %	„
Baden	„ 619 „	= 0,162 %	Gessner
Hamburg	„ 700 „	= 0,143 %	Nevermann
Ostpreußen	„ 827 „	= 0,121 %	Hammerschlag
Deutschland (Durchschnitt)	„ 867 „	= 0,115 %	Hinselmann
Württemberg	„ 3561 „	= 0,028 %	Harig

Diesen allgemeinen Häufigkeitsangaben stelle ich nun die Klinikfrequenz der Eklampsie gegenüber:[1])

Auf	79	Geburten	1 Eklampsie,	Berrens, Hamburg
„	83	„	1 „	Helsingfors
„	104	„	1 „	Lund
„	185	„	1 „	Chambrelent und Cathala
„	224	„	1 „	Lindfors und Sundberg
„	254	„	1 „	Hinselmann z. Zt. bester Durchschnitt.
„	262	„	1 „	Engström, Stockholm
„	278	„	1 „	Löhlein
„	300	„	1 „	Hirst
„	1349	„	1 „	Harig, Württemberg.

Obwohl also Hamburg bei der allgemeinen Häufigkeitstabelle etwa in der Mitte steht, nimmt es bei der Klinikfrequenz der Eklampsie den ersten Platz ein, ein schöner Beweis dafür, wie der Ruf „Eklamptische in die Klinik!“ in Hamburg befolgt wird.

Für die anderen Gestosen des ödemo-nephrotischen Formenkreises fand ich:

Auf	79	Geb.	1 Eklampsie	= 1,269 %
„	247	„	1 Prae-Eklampsie	= 0,405 %
„	263	„	1 Schwangerschaftsnephrose	= 0,380 %

Nach O. Birnbaum können bei Nephritis oder Vergiftungen der Mutter durch toxische Einwirkung auf die Gefäße

[1]) Die Vergleichszahlen dieser Zusammenstellung sind einer Arbeit von Elis Essen-Möller im Halban-Seitz entnommen.

Blutungen zwischen Ei und Gebärmutterwand entstehen, die eine Lösung oder Lockerung des Eies von seiner Haftfläche bewirken und so zu Ernährungsstörungen Anlaß geben. Einen ähnlichen Vorgang dürfte es bei der Eklampsie geben; denn daß

vorzeitige Geburt bei Eklampsie

gehäuft auftritt, war schon lange aufgefallen und ist bei den Beziehungen, welche die Eklampsie zu Wehen zweifellos hat, nicht sehr verwunderlich. Im Vergleich zu Hammerschlag, der auf Grund verschiedener Statistiken die vorzeitige Geburt bei 14—30 % angab, mußte Eschs Resultat von 47 % exorbitant hoch erscheinen. Genaue Nachprüfungen an dem von mir untersuchten Material ergaben aber eine auffallend gute Übereinstimmung mit seinem Ergebnis, nämlich 47,5 %. Weiter errechnete ich vorzeitige Geburt bei:

Prae-Eklampsie	in 34 %
Schwangerschaftsnephrose	„ 28 %

Wo so gehäuft vorzeitige Geburten auftreten wie bei der Eklampsie, da muß auch die Kindersterblichkeit erhöht sein. In der Tat gibt P. Esch an, daß etwa 40 % der Kinder Eklamptischer durch die Erkrankung der Mutter zugrunde gehen. Mein Vergleichsresultat beträgt **35** %. Nach der Geburt sterben in den ersten Lebenstagen nach Esch 10 %, in Hamburg nur 4 % der Kinder Eklamptischer. — Für ausgetragene Kinder fand Esch 28 % Mortalität, ich dagegen nur 19 %.

Nach Heynemann kommt es bei der chronischen Nephritis in der Schwangerschaft sehr häufig, in 60—80 % der Fälle, zu einem Absterben der Kinder. Bei der Schwangerschaftsnephrose ist es seltener und im allgemeinen nur bei schwereren Erscheinungen mit hoher Blutdrucksteigerung der Fall. Die Gefahr des Absterbens der Kinder besteht aber auch hier, nach meinen Untersuchungen in **16** %. In Tabelle I gebe ich eine Übersicht der kindlichen Mortalität bei den Erkrankungen des ödemo-nephrotischen Formenkreises, wie ich sie in der Hamburger Universitäts-Frauenklinik antraf.

Tabelle I.

Erkrankungsart	Gesamt-Mortalität	Mortalität der erst. Lebenstage	Mortalität der reifen Kinder
Eklampsie	35%	4%	19%
Prae-Eklampsie	13%	6%	5%
Schwang. Nephrose	16%	3%	4%
Hydrops gravidar	9%	—	9%

Haben wir die Gefahren der Schwangerschaftstoxikosen für das Kind gesehen, so sollen nun die Gefahren für die Mutter betrachtet werden. v. Jaschke gibt dafür folgende Zahlen:

Mütterliche Mortalität bei Eklampsie

vor Einführung der Schnellentbindung 30%, bei fehlender ärztlicher Behandlung etwa 50%; nach Einführung der Schnellentbindung 15—20%. Vielleicht, meint v. Jaschke, gelingt es, die Mortalität auf 5—10% herabzudrücken. Die Mortalität bei Erstgebärenden gibt er 10% geringer an als bei Mehrgebärenden. Verglichen mit diesen Angaben können die Erfolge der hiesigen Frauenklinik als gut bezeichnet werden. Ich bringe hier die Durchschnittsmortalität von 1900—1937:

Von allen	Eklamptischen starben	10,8%
„	„ Schwangerschaftsnephrosen	1,8%
„	„ Prae-Eklamptischen	0,6%

70—80% der Eklamptischen sind Erstgebärende, sagt Heynemann; 85% gibt Hinselmann an, der in seiner Monographie Klage darüber führt, daß im Schrifttum so wenig Angaben über Para-Verhältnisse bei Gestosen gemacht werden; meine 543 Eklampsiefälle mit Angabe der wievielten Schwangerschaft ergeben einen Mittelwert von 78%. Im übrigen verteilten sich meine Gestosen wie aus Tabelle II ersichtlich.

Tabelle II.

Wievielt Gebärende	Eklampsie	Prae-Eklampsie	Schwanger-schafts-Nephrose	Hydrops gravidarum
I para	78%	57%	60%	57%
II „	10%	22%	17%	30%
III „	4%	9%	7%	—
IV „	3%	5%	5%	—
V „	2%	3%	4%	—
VI „	1%	2%	2%	—
VII „	1%	1%	2%	—
VIII „	—	—	1%	—
IX „	—	—	1%	—
X „	—	—	—	—

Diese einleitenden Daten erklären wohl zur Genüge, warum gerade die Schwangerschaftstoxikose einen so breiten Raum in der Geburtshilfeliteratur einnimmt. Tatsächlich hat die Forschung sich auf die mannigfachste Weise bemüht, Licht in das Dunkel des Toxikoseproblems zu bringen. Dabei sind zum Teil sehr interessante Einzelheiten gefunden worden; über eine derselben will ich hier chronologisch berichten und auf Grund der an der Hamburger Universitäts-Frauenklinik ermittelten Verhältnisse Stellung dazu nehmen.

II. Bestehen Beziehungen zwischen Schwangerschaftstoxikose und Zwillingsschwangerschaft?

Neben Konstitution und Kondition, schreibt Heynemann, spielen placentare und fetale Lebensvorgänge für Gesundheitsstörungen während der Gestationsvorgänge die wichtigste Rolle. Dies geht daraus hervor, daß Zwillingsschwangerschaften ..... besonders häufig zu Störungen führen. — Vor über 100 Jahren dämmerte diese Erkenntnis in den Köpfen der Geburtshelfer; denn wenn Miquel-Cerutti[1]) 1824 schreibt:

[1]) Diese und die folgenden Angaben sind entnommen aus Hinselmann, H.: „Die Eklampsie", Bonn, Friedrich Cohen 1924, Seite 41—44.

„Viel Fruchtwasser, einen monströsen Fötus, Zwillinge und dergl. im Uterus halte ich nicht für hinreichend, Konvulsionen zu erregen . . .", so ist anzunehmen, daß vor ihm jemand geäußert hat, daß er Zwillinge u. dergl. doch für hinreichend halte, eklamptische Konvulsionen zu erregen.

1845 ist im Lehrbuch von Naegele, II. Teil, S. 412 zu lesen: „Man hat sie auch vorzüglich bei starker Ausdehnung der Gebärmutter z. B. von einem großen Kinde oder von Zwillingen wahrgenommen."

Wieger 1854. Gaz. méd. de Strasbourg, S. 569: „La grossesse gémellaire prédispose à l'éclampsie."

Löhlein 1879, Z. f. G. u. G. IV. S. 91/92: „Auch die durch die Zwillingsschwangerschaft gesteigerte Disposition trat, wenn auch weit weniger frappant, zu Tage, denn unter 103 Geburten sind 5 mal gemelli verzeichnet." (Auf 21 Eklampsiegeburten also eine Zwillingsschwangerschaft.)

Schauta, 1881, AG 18 S. 266: „Auch die weitaus größere Zahl der Zwillingsgeburten kommt bei Erstgebärenden an Eklampsie leidenden Frauen vor."

Schröder, Lehrbuch, VII. Auflage, 1882, S. 709: „ . . . so wissen wir . . . daß Zwillingschwangerschaft in gewissem Grade dazu disponiert."

Williams Obstetrics, III. edit. 1912, S. 538: „Twin pregnancy and hydramnic appear to act as predisposing factors."

Zangemeister, Kongreß Halle 1913, S. 169: „Bei normalen Schwangeren einmal Mehrlinge auf 79 Geburten (Büttner); bei Eklampsie einmal Mehrlinge auf 15 Geburten, also fünfmal so oft (Zahlen von Büttner, Esch, Glockner und Hammerschlag)."

Zweifel gibt 1916 im II. Band des Döderleinschen Handbuches der Geburtshilfe S. 676 an, daß Zwillingsmütter zwölfmal so oft erkranken. Von vier Drillingsmüttern erkrankten sogar drei.

Es gibt zwei Wege, um den Einfluß der Mehrlingsschwangerschaft auf die Eklampsiehäufigkeit zu erfassen. Entweder stellen wir fest, wie viele Mehrlingsmütter unter den Eklampsien sind

und vergleichen diese Zahl mit dem Vorkommen von Mehrlingen unter den nicht eklamptischen Gebärenden, oder aber wir stellen fest, wie oft die Eklampsie unter den Mehrlingsmüttern vorkommt und vergleichen diese Zahl mit der gewöhnlichen Eklampsiefrequenz.

Wieger ist beide Wege gegangen. „La fréquence de cette grossesse est estimé à 1:87. Collins sur 240 accouch. gémell. a vu 3 éclampsies; Merriman sur 48 en a vu 2; Chailly sur 13, 2; Arneth sur 81, 1; Braun sur 94, 1; cela donne en somme un cas d'éclampsie sur 53 grossesses gémellaires." S. auch die Zahl von Davidson . . . . 8 Eklampsien unter 115 Mehrlingsgeburten.

Über das Vorkommen von Mehrlingen bei nichteklamptischen Gebärenden, fährt Hinselmann fort, sind wir recht genau unterrichtet, so daß wir hier einen zuverlässigen Vergleichswert haben. Auch liegen einige Angaben darüber vor, wieviele der Eklampsien Mehrlingsmütter waren.

Das Material für den anderen Weg ist schwieriger zu beschaffen und bietet auch weniger zuverlässige Vergleichswerte. . . . deshalb ist vorläufig das Material nur in der ersten Weise zusammengestellt. Außerdem ist noch differenziert worden zwischen Erst- und Mehrgebärenden, soweit das möglich war. Aus der Tabelle (Hinselmanns) ergibt sich, daß unter 7645 Eklampsien 487 Mehrlingsgeburten sind, auf 15,7 Eklampsien kommt 1 Mehrlingsgeburt, eine Zahl, die auffallend der von Wieger entspricht, der unter 13,5 Eklampsien 1 Mehrlingsgeburt fand.

Die Zahl stimmt vollkommen überein mit der Berechnung Zangemeisters.

6,4% der Eklampsien sind Mehrlingsmütter, bei den Erstgebärenden sind es 7%, bei den Mehrgebärenden 5%. Doch sind die beiden letzten Zahlenangaben noch zu schwach gestützt.

Nach den Zusammenstellungen von Weinberg und Prinzing kamen in Deutschland von 1901—1908 auf 000 Geburten 12,8 Mehrlingsgeburten (aus Grotjahn-Kaup). Auf 1000

Eklampsien kommen 64 Mehrlingsgeburten. Die Zangemeistersche Angabe (Kongreßreferat), daß unter den Eklamptischen 5mal soviel Mehrlingsgeburten sind als bei gesunden Gebärenden, kann ich also nur bestätigen.

Berechnet man nach der zweiten Wiegerschen Tabelle, vermehrt um die Angaben von Davidson, auf wieviele Zwillingsschwangerschaften eine Eklampsie kommt, bekommt man die außerordentlich niedrige Zahl von 1:35.

Da eine Eklampsie bei klinischem Material auf 254 Geburten kommt, ergibt sich hier eine 7 mal größere Häufigkeit der Eklampsie. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß nur 591 Zwillingsgeburten mit 17 Eklampsien dieser Berechnung zu Grunde liegen.

Unser Grundsatz I lautet:

Die Erstgebärenden prävalieren erheblich.

Grundsatz II lautet:

Die Wehentätigkeit hat einen entscheidenden Einfluß auf den Ausbruch der Eklampsie.

Grundsatz III lautet:

Verdoppelung der Schwangerschaftseinwirkungen auf den Organismus läßt die Eklampsiefrequenz mindestens ums **fünffache** steigen."

Entsprechend den von Hinselmann skizzierten 2 Wegen, um den Einfluß der Mehrlingsschwangerschaft auf die Eklampsiehäufigkeit zahlenmäßig zu erfassen, sollen hier zwei kleine Zusammenstellungen zunächst zeigen, wie groß die Streuungsbreite der einzelnen Beobachtungen ist:

1. Weg (Hinselmann).

5	Zwillingsschw.	auf 103 Ekl.;	1:20,6	Löhlein
487	„ Samm.Stat.	„ 7645 „	1:15,7	Hinselmann
			1:15,3	Zangemeister
			1:13,5	Wieger
			1: 6,6	Zweifel.

2. Weg (Hinselmann).

1 Ekl. auf	94 Zwillingsschw.;	1:94	Braun
1 „ „	81 „	1:81	Arneth
3 „ „	240 „	1:80	Collins
Sammelstatistik		1:53	Wieger
„		1:35	Hinselmann
2 Ekl. auf	48 „	1:24	Merriman
8 „ „	115 „	1:14,4	Davidson
2 „ „	13 „	1: 6,5	Chailly

Wenn Hinselmann 1924 noch schrieb: „Über das Vorkommen von Mehrlingen bei nichteklamptischen Gebärenden sind wir recht genau unterrichtet, so daß wir hier einen zuverlässigen Vergleichswert haben," so wissen wir heute, dank dem mächtigen Impuls, den die moderne Zwillingsforschung erfahren hat, daß diese Verhältnisse doch etwas komplizierter sind. Neuere Arbeiten aus fast sämtlichen Kulturländern haben nämlich gezeigt, daß die Zwillingshäufigkeit von Süden nach Norden zunimmt (was sich schon innerhalb eines Landes deutlich auswirken kann! Siehe das unten angeführte Beispiel von Italien), zudem auf dem Lande häufiger ist als in der Stadt. Und zwar sind die Unterschiede nicht unerheblich, so daß durch diese Tatsache manche „Differenz" in älteren Veröffentlichungen eine späte Klärung finden dürfte. Einem Werke von Diehl-v. Verschuer entnehme ich eine zusammenfassende Darstellung dieser Dinge:[1])

„Nach statistischen Untersuchungen (Dahlberg, Davenport, Greulich, Orel, Prinzing, Weinberg) kommen im Durchschnitt auf 85,2 Geburten eine Zwillingsgeburt. Den höchsten Prozentsatz Zwillingsgeburten haben die nordeuropäischen Länder Dänemark, Norwegen, Schweden und Finnland, nämlich zwischen 1,4 und 1,6%.

Die niedrigsten Werte — 0,8 bis 0,4% — ergeben die Statistiken von Argentinien, Griechenland, Brasilien, Kolumbien

[1]) Diehl-v. Verschuer: Die Zwillingstuberkulose, Fischer, Jena 1932, S. 63/64.

und Ceylon; dazwischen liegen die Häufigkeiten beispielsweise von Deutschland (1,25%), Frankreich (1,13%), Italien (1,13%). Außerordentlich selten sollen Zwillingsgeburten bei Annamitenfrauen vorkommen und in Cochinchina, wo eine Zwillingsgeburt nur auf 10000 Geburten kommt (zit. nach Fischer), doch bedürfen diese Feststellungen noch der Nachprüfung. Die Tatsache der geographischen Variabilität der Zwillingshäufigkeit kann nicht mehr bezweifelt werden. . . . . Japan 1 : 150—200 (Taku, Komai, Goro Fukuoka). . , . .

In nördlichen Ländern werden Zwillinge häufiger geboren als in Ländern heißer Zonen (Davenport). Hierfür spricht auch die Feststellung von Patellani, daß in Italien die Zwillingshäufigkeit im Norden 1,8%, in der Mitte 1,2% und im Süden 0,78% beträgt. Eine ähnliche Beziehung zu der geographischen Lage zeigt die durchschnittliche Wurfgröße mehrerer Nagetiere (Davenport).

Auf dem Lande kommen Zwillinge häufiger vor als in der Stadt (Weinberg, Dahlberg), auch wenn man die Häufigkeit innerhalb gleicher Altersgruppen der Mutter miteinander vergleicht."

Leider existiert für die Zwillingshäufigkeit in Hamburg noch keine Spezialstatistik, die ich bei der Auswertung meiner Befunde als Vergleichsgröße verwerten könnte. Da nun nach Diehl-v. Verschuer Hamburg in seiner nördlichen Lage einen die Zwillingshäufigkeit erhöhenden Faktor hat, andererseits in seiner Eigenschaft als Stadt einen dieselbe erniedrigenden besitzt, so dürfte ich wohl gerechtfertigt aus diesem Dilemma hervorgehen, wenn ich den Plus- und Minusfaktor sich gegenseitig aufheben lasse und den Reichsdurchschnitt zugrunde lege, also **1,25% = 1 : 80**.

Unter meinen 910 Eklampsien fand ich 56mal Zwillingsgeburten. Die genaue Verteilung war folgende:

37	mal	gemelli	auf	548	Fälle	von	ausgesprochener Eklampsie
7	„	„	„	175	„	„	Prae-Eklampsie
12	„	„	„	164	„	„	Schwangerschaftsnephrose
0	„	„	„	23	„	„	Hydrops gravidarum
56	„	„	„	910	„	„	Eklampsie.

Es kommt also:

1 Zwillingsgeburt auf 80 normale Geburten
1 „ „ 16,2 Eklampsie-Geburten.

Demnach ist die Eklampsie bei Zwillingsschwangerschaften fünfmal (genau 4,93) so häufig wie bei Einkindschwangerschaft.

Was Zangemeister 1913 auf dem Kongreß in Halle aussprach, und Hinselmann 1924 in seiner Monographie wiederholte, kann auch durch das Krankengut der Hamburger Universitäts-Frauenklinik voll und ganz bestätigt werden.

III. Bestehen Beziehungen zwischen Schwangerschaftstoxikose und Mißbildung?

Solange Mütter gebären — so lange droht auch schon das Gespenst der Mißbildung. Mit dem „Bösen Blick“ [1]) und dem „Versehen der Schwangeren“ suchte man sich das Unglück der Betroffenen zu erklären, primitive Naturen, besonders auf dem Lande, glauben noch heute daran. Selbst E. Schwalbe, der Klassiker auf dem Gebiete der Mißbildungen, glaubt nicht ganz darauf verzichten zu dürfen (Psychisches Trauma). Die letzten Ventilationen dieser schwierigen Frage stammen von Ballantyne, Preuß und v. Welsenburg.

Die exakte Forschung hat eine Reihe von Mißbildungsursachen sichergestellt und fahndet unverdrossen nach weiteren.

[1]) Aberglaube vieler Völker, bes. Italiens (Neapel):
dare il mal d'occhio = mit dem Bösen Blick behexen
jettatura = das Werfen mit dem Bösen Blick
jettatore = Träger des Bösen Blicks.

Über exogene Ursachen angeborener Leiden hielt Professor Naujoks (Köln) auf der Sitzung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe vom 14. November 1936 ein interessantes Referat. Unter anderem führte er aus:

„Neben den endogenen, insbesondere den erblichen Faktoren, kommt für die Entstehung angeborener körperlicher und geistiger Anomalien sicher eine ganze Reihe von exogenen Faktoren in Betracht, die schon vor der Konzeption auf die männliche oder weibliche Keimzelle einwirken können (Keimschädigung), die auch zwischen Konzeption und Geburtsbeginn die intrauterin wachsende Frucht treffen (Fruchtschädigung), wie auch ferner im Laufe des Geburtsvorganges manche ernsten Folgezustände bedingen können (Geburtsschädigung).

Auf die scharfe Trennung der endogenen und exogenen Faktoren muß gerade heute besonderer Wert gelegt werden, da diese Frage nicht nur theoretisch-wissenschaftliches Interesse hat, sondern schwere praktische Konsequenzen nach sich zieht (Erbgesundheitsgerichte, eugenische Sterilisierung). Zur Klärung der exogenen Momente ist der Geburtshelfer in allererster Linie berufen und verpflichtet."

Dann werden vom Referenten die einzelnen Möglichkeiten der intrauterinen Fruchtschädigungen ausführlicher abgehandelt, z. B. durch ein Trauma, das die Mutter und indirekt die Frucht trifft, durch raumbeengende Prozesse im Uterus, durch Amnionanomalien, durch Strahleneinwirkung und schließlich

intrauterine Fruchtschädigung durch eine Erkrankung der Mutter.

Über Zusammenhänge zwischen einer Schwangerschaftserkrankung der Mutter und einer Mißbildung des Kindes gibt eine Dissertation von Witte aus der Kölner Frauenklinik sehr interessante Aufschlüsse:

An Schwangerschaftstoxikose litten

die Mütter	normaler Kinder	in	3,7%	der Fälle
„ „	mißbildeter „	„	12,7%	„ „
„ „	schwerst mißbild. Kinder	„	30,3%	„ „

Naujoks regt dann an, am Material anderer Kliniker nachzuprüfen, ob sich dort ähnliche Zusammenhänge nachweisen lassen. Professor Heynemann, der mir diese Nachprüfung für die Hamburger Universitäts-Frauenklinik übergab, hat die Fragestellung so formuliert:

Bestehen Beziehungen zwischen Schwangerschaftstoxikose und Mißbildung?

Definition des Begriffes Mißbildung.

Ich halte es für unkorrekt und pietätlos, wenn Arbeiten über Mißbildungsprobleme die Definition E. Schwalbes ohne Begründung mehr oder weniger frei abändern, dessen Lebenswerk („Morphologie der Mißbildungen") doch wohl das Fundament für alle späteren Veröffentlichungen darstellt; denn bei intensiver Beschäftigung mit der Materie merkt man, wie fein abgewogen und hieb- und stichfest jedes Wort ist, während die unbekümmerten freien Wiedergaben vielfach wunde Stellen haben. E. Schwalbe sagt:

> „Mißbildung ist eine während der fötalen Entwickelung zustande gekommene, also angeborene, Veränderung der Morphologie eines oder mehrerer Organe oder Organsysteme oder des ganzen Körpers, welche außerhalb der Variationsbreite der Species gelegen ist."

Ätiologie der Mißbildungen.

Bei der Genese der Mißbildungen müssen wir scharf unterscheiden zwischen den Vorgängen, welche sich bei der Entwicklung der Mißbildungen abspielen, der formalen Genese, und

der Frage nach den Ursachen, welche diese abweichenden Vorgänge bedingten, der kausalen Genese. Ein Schema derselben (nach Schwalbe) möge uns zeigen, wohin im Gebäude der Ätiologie der Baustein Schwangerschaftstoxikose gehört. Alle Neuerungen habe ich sinngemäß eingefügt, sodaß diese Übersicht zur Zeit den Anspruch auf Vollständigkeit erheben darf.

I. Innere Ursachen.
- Vererbung
  - (z. B. Polydactylie, Spina bifida, Hasenscharte — Wolfsrachen i. 20 % sicher erblich)
- Minderwertigkeit der Keimanlage
- Keimesvariation
- Atavismus

II. Äußere Ursachen

a) mechanische Ursachen
- Erschütterungen:
  - Stoß
  - Schlag
  - Fall
- Druck
- raumbeengende Prozesse:
  - Uterus bicornis
  - Mehrlingsschwangerschaft
  - Tumoren
- Amnionanomalien:
  - abnorme Enge des Amnions
  - Defekte des Amnions
  - Verwachsungen
  - Strangbildung
  - Hydramnion

b) psychische Ursachen
- psychisches Trauma

Versehen der Schwangeren
„Böser Blick"

c) Temperaturänderungen
d) Sauerstoffmangel
e) Änderung der Osmose
f) chemische Einflüsse
Gifte, Intoxikationen
Alkohol
Nikotin (Szendi)
Blei, Quecksilber, Phosphor
Anilin und Derivate
Abtreibungsmittel (Lintgen)

g) Krankheiten des Foetus
(rufen nach Otto Birnbaum nur sehr selten eine Mißbildung hervor).

h) Krankheiten der Mutter:
Nephritis, Vergiftungen (Otto Birnbaum)
Lues, endokrine Störungen, Malaria (M. Arcieri)
Gebärmutterentzündung bei Fluor (Sokolansky)
Schwangerschaftstoxikosen (Naujoks-Witte).

Die Ergebnisse der Kölner Frauenklinik sind nicht ganz ohne Vorläufer. Ich denke da an eine wenig beachtete Arbeit Schades (im Halban-Seitz: „Biologie und Pathologie des Weibes"), betitelt „Die Physikochemie von Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett." Dort findet sich die von ihm aufgestellte Theorie der „Dysionischen Genese der intrauterinen Mißbildungen", die er selbst uns hier entwickeln soll:

„Nach den Untersuchungen von J. Loeb, Bockardt, C. Herbst u. a. gelingt es, bei wachsenden Tierembryonen durch geringfügige Änderungen im Ionengehalt der umspülenden Lösung (namentlich des Kochsalz-, Kalk- und Magnesiumgehalts) sehr weitgehende Störungen der Entwicklung zu erzeugen. Bei den Versuchsergebnissen lassen sich zwei Richtungen der Ent-

wicklungsstörung unterscheiden. Wirkt die Dysionie der Lösung (nach Denecke namentlich Ca-Mangel — bes. bei Eklampsie! Kehrer —) im Sinne einer abnormen Auflockerung der Protoplasmakolloide, so tritt in der Embryonalentwicklung ein abnormes Auseinanderfallen der Zellen ein, es resultieren für später Doppelbildungen einzelner Organ- oder Gliedteile, resp. auch Zwillingsbildung des Ganzen. Liegt dagegen die Dysionie für das Protoplasma im Sinne einer abnormen Kolloidverfestigung, so ist die spätere Entwicklungsstörung eine entgegengesetzte: abnorme Verwachsungen, eventuell sogar volle Verschmelzung zweier Eianlagen zu späteren Riesenlarven kommen zur Ausbildung. Mustert man von diesen Gesichtspunkten das Material der menschlichen intrauterinen Mißbildungen durch, so erkennt man unschwer, daß auch bei ihnen gerade die beiden genannten Störungsrichtungen in den mannigfachsten Einzelformen vorhanden sind: erstens solche Störungen, die nach obigem als Folge eines zu geringen Zusammenhaltens der Keimzellen verständlich sind wie die Doppelmißbildungen (Polydactylie usw.) und zweitens Befunde abormer Verklebung, wie Syndactylien, Atresien und anderes mehr. Als besondere Abart der ersten Kategorie lassen sich ebenfalls die Hemmungsbildungen an ontogenetischen Spaltöffnungen (Hasenscharte, Wolfsrachen usw.) in einfacher Weise verstehen. Es verdient sehr Beachtung, daß auch die auffallendste der bislang durch Ionenbeeinflussung erzielten künstlichen Mißbildungen, die Umgestaltung der Augen zu einem einheitlichen mittleren „Cyklopenauge", unter den intrauterinen menschlichen Mißbildungen wiederkehrt. Zugunsten der hierdurch nahegelegten Annahme einer dysionischen Entstehung auch menschlicher Mißbildungen scheint dem Verfasser besonders der Umstand zu sprechen, daß der Ursprung der menschlichen Mißbildungen ebenfalls meist bis in die erste Zeit der Entwicklung zurückgeht, und daß die Formabweichungen dieser Mißbildungen umsoweniger ausgeprägt gefunden werden, je weiter man sie in die Embryonalzeit zurückverfolgt. Sehr wichtig ist ferner, daß diese Mißbildungen gerade in auffallender Häufung, oft auch in mehrfacher

Ausbildung an einem und demselben Foetus vorkommen, wenn an den Geweben, von deren Funktion die Ionenbeschaffenheit des Fruchtwassers abhängt, die Zeichen von überstandener Entzündung (d. h. gerade jener Störung, die ganz regelmäßig durch schwere Abweichungen in der Ionenzusammensetzung und im osmotischen Druck ihrer Gewebssäfte ausgezeichnet ist!) nachweisbar sind. . . . .

Nach den Erfahrungen an den Embryonen niederer Tiere sind gerade die ganz geringen Abweichungen von der normalen Ionenzusammensetzung des umspülenden Milieus am besten geeignet, um die den intrauterinen Mißbildungen ähnlichen Veränderungen entstehen zu lassen.

Veränderungen, wie sie hier von Schade geschildert werden, finden wir tatsächlich bei der Eklampsie und deren Vorstadien. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß sie dabei erst in einer Zeit der Schwangerschaft auftreten, in der mit der Entstehung von Mißbildungen nicht mehr gerechnet werden kann.

Für meine Nachprüfungen verwandte ich das gleiche Material wie für den ersten Hauptteil meiner Arbeit: Geburtsberichte der Hamburger Universitäts-Frauenklinik von 1900—1937, 13197 Geburten in 38 Jahren.

Witte ließ in ihrer Arbeit die Hyperemesis unberücksichtigt, um keine ungenauen Resultate zu erhalten. Ich werde mich ihr darin anschließen, da ich bei meinen vergleichenden Untersuchungen unter gleichen Bedingungen operieren möchte. Gleichzeitig will ich Rücksicht nehmen auf eine Arbeit von Rüther aus der Heynemannschen Klinik über die Häufigkeit von Mißbildungen im Staate Hamburg (1932—1934). Heinz Rüther unterscheidet nämlich Mißgeburten (das sind mißbildete Kinder) und Mißbildungen (deren eine Mißgeburt mehrere haben kann: z. B. Spina bifida und Klumpfuß bei demselben Individuum). Beiderseitigen Klumpfuß aber zählt er nur als eine Mißbildung; daraus geht hervor, daß in einer Statistik die Zahl der Mißbildungen größer ist als die Zahl der Mißgeburten.

Ohne Hyperemesis also fand ich bei 43 197 Geburten 921 Schwangerschaftstoxikosen; bei diesen 14 Mißgeburten mit 16 Mißbildungen. Die Art der genauen Verteilung der einzelnen Formabweichungen auf die einzelnen Gestationstoxikosen zeigt meine Tabelle III.

Tabelle III.

Art der Schwangerschaftstoxikose	Zahl	Art der Mißbildungen	Zahl	Anzahl d. Missgeburten
Hydrops gravidar.	23	Klumpfuß links	1	1
Schwangerschaftsnephrose	164	Polydactylie an beiden Händen Hydrops universalis congenitus Spina bifida, Klumpfuß beiderseits Klumpfuß rechts	5	4
Prae-Eklampsie	175	Struma congenita parenchymatosa Mikroophthalmie, Polydactylie Nabelschnurbruch m. Dünndarma. Inhalt	4	3
Eklampsie	548	Spina bif. anterior Hasenscharte-Wolfsrachen Hydrocephalus Hasenscharte-Wolfsrachen Hydrocephalus internus gravis Makroglossie (echte)	6	6
akute gelbe Leberatrophie	2	—	0	0
Schwangerschaftsdermatosen	9	—	0	0
	921		16	14

Die aus diesen Zahlen errechneten Werte gewinnen erst Leben, wenn man sie den Ergebnissen anderer Autoren gegenüberstellen kann; deshalb habe ich aus der Literatur einen Auszug gemacht — geordnet nach steigenden Werten — in den ich mein Ergebnis einreihe. Zur besseren Übersicht sind die Resultate von Rüther und mir (beide mit Hamburger Material) im Druck besonders hervorgehoben.

Häufigkeit von Mißgeburten.

Es kommt nach

POECK	(b. außerehel. Kind	) 1	Mißgeb.	auf	31	Geb. = 3,226%
WINCKEL	(München	) 1	„	„	35	„ = 2,857 „
WINCKEL	(Dresden	) 1	„	„	64	„ = 1,562 „
BERRENS	(bei Gestosen	) 1	„	„	66	„ = 1,520 „
WINTZ	(gröb. anat. u. geist. Def.)	1	„	„	67	„ = 1,500 „
RÜTHER	(Hamburg	) 1	„	„	97	„ = 1,031 „
POECK	(Durchschnitt	) 1	„	„	111	„ = 0,901 „
CHAUSSIER	(1812	) 1	„	„	169	„ = 0,592 „
ARCIERI	(nach WITTE	) 1	„	„	222	„ = 0,450 „
SCHWORER	(nach RÜTHER	) 1	„	„	455	„ = 0,220 „
POECK	(bei ehel. Kind	) 1	„	„	592	„ = 0,169 „
HILAIRE	(Paris 1830—1833	) 1	„	„	3000	„ = 0,033 „

Es treten also tatsächlich nach Schwangerschaftstoxikosen gehäuft Mißbildungen auf, und zwar ist die von mir gefundene Zahl fast um die Hälfte (47,43%) größer als die von Rüther angegebene. (Hierbei ist jedoch der unten angeführte „dreifache mittlere Fehler“ zu berücksichtigen.)

Die Mißbildungen fand Rüther in einer Häufigkeit von **1,316%,**
mein Ergebnis bei Gestosen beträgt . . . . . 1,737%.
Das ist eine Steigerung um ein Drittel . . . . . (31,99%)

Da in dem Resultat der Kölner Klinik aber der Prozentsatz der Schwangertoxikosen bei mißbildetem Kind 12,7% beträgt und bei normalem Kind 3,7%, was einer Steigerung um das Zweieinhalbfache (243,24%) gleichkommt, so war mein zwar positiver Befund daneben auffallend niedrig. Und obwohl die Methodik meiner Untersuchung einwandfrei war, entschloß ich mich dennoch zu einer Kontrolluntersuchung nach dem Vorbild von Stephanie Witte.

Ich suchte also aus meinen 43 197 Geburtsberichten alle Mißgeburten (451) heraus und fand:
An Gestationstoxikosen litten die Mütter
normaler Kinder in 2,1% gegenüber 3,7% in Köln,
mißbildeter „ „ 3,2% „ 12,7% „ „
das bedeutet für Hamburg eine Steigerung um die Hälfte (genau

47,6%) gegenüber der Kölner Steigerung um das Zweieinhalbfache der Norm.

Bestätigen kann ich also die Ergebnisse der Kölner Frauenklinik. Es bleibt die Frage offen, woher der große Unterschied der Befunde? — Hierbei spielt zweifellos die relative Seltenheit der Mißbildungen eine Rolle und dies ist besonders von Bedeutung, weil auch die Zahl der Eklampsien im Vergleich zu den normalen Entbindungen ebenfalls eine verhältnismäßig geringe ist. Die Berechtigung dieser Annahme geht auch aus der Berechnung des dreifachen mittleren Fehlers hervor, der für die von mir berechneten 1,52% ± 1,2% beträgt, während er bei den viel größeren Zahlen Rüthers bei 1,03% nur ± 0,12% beträgt.

Ich muß daher zu dem Schluß kommen, daß auch durch meine Arbeit die Frage noch nicht endgültig entschieden ist. Auch die Erfahrungen zweier Kliniken, hier der Universitäts-Frauenkliniken in Köln und Hamburg, reichen dafür nicht aus. Daher schließe ich mich der eingangs zitierten Naujoksschen Anregung zu weiteren Untersuchungen an, denn es dürfte in der Tat äußerst interessant und aufschlußreich sein, von den entsprechenden Verhältnissen anderer Kliniken zu hören.

Anhang.

Im Anschluß an das eingangs wiedergegebene Referat von Naujoks meinte Siebke (Bonn) in einer Aussprache: „Für die weitere Klärung der Frage, inwieweit die pathologische Entwicklung der Frucht zur Gestose und andererseits die Gestose zur pathologischen Entwicklung der Frucht führt, scheint es . . . . . wichtig, zu beobachten, wie häufig gesunde Zwillinge bei Gestosen sind."

Ich bin auf diese Anregung eingegangen und fand unter 56 Zwillingsgeburten (112 Kindern also) an Gestosen leidender Mütter nur eine mißbildete Frucht, und zwar handelte es sich

um zweieiige Bigemini (zwei Knaben), von denen der eine keine Zeichen von Mißbildung zeigte, der andere jedoch einen Nabelschnurbruch mit Dünndarm als Inhalt aufwies und am fünften Tage post partum starb. — Ich teile dies Ergebnis lediglich mit, möchte mich aber hüten, auf Grund des kleinen Materials Schlüsse zu ziehen.

IV. Zusammenfassende Schlußbetrachtung.

Mit Beziehungen zwischen Schwangerschaftstoxikose und Mißbildung kann gerechnet werden. Sie könnten wechselseitiger Natur sein, denn es wurden in der Schwangerschaft Stoffwechselveränderungen beobachtet, die in Versuchen an niederen Tieren geeignet sind, Mißbildungen hervorzurufen. — Die von Witte an dem Krankengut der Universitäts-Frauenklinik in Köln festgestellte starke Vermehrung mißbildeter Kinder bei der Eklampsie und deren Vorstadien habe ich am Krankengut der Hamburger Universitäts-Frauenklinik bestätigen können. Die Zahlen sind aber noch nicht groß genug, um einen sicheren Schluß zu ermöglichen.

Die Bedeutung der Zwillingsschwangerschaft für die Entstehung der Toxikosen kann aber nicht mehr bezweifelt werden. Die Ergebnisse meiner Feststellungen zusammen mit den Ergebnissen des Schrifttums beweisen sie.

Den Schlußstein bilde ein Wort des Dankes an Herrn Professor Dr. Th. Heynemann, der mir diese Arbeit anvertraute und ihrem Gelingen ein guter Mentor war.

Literaturverzeichnis.

Birnbaum, Otto, Klinik der Mißbildungen und kongenitalen Erkrankungen des Foetus. Springer 1909, S. 2.

Diehl — v. Verschuer, Die Zwillingstuberkulose. Fischer, Jena 1932, S. 63/64.

Heynemann, Th., Eklampsie. Handbuch der Urologie, Bd. III, S. 599, 600, 603, 619.

Hinselmann, H., Die Eklampsie. Bonn, Friedrich Cohen 1924, S. 41—44.

Jaschke, Rud. Th. v., Lehrb. der Geburtshilfe. Springer 4. Aufl. 1935, S. 361.

Löhlein, Zentralbl. f. Gynäkol. und Geburtsh. 1879, Nr. 4, S. 91/92.

Naujoks, H., Über exogene Ursachen angeborener Leiden. Zentralbl. f. Gynäk. 1937, Nr. 6, S. 342/43

Rüther, H., Über die Häufigkeit der Mißbildungen und die Arten der beobachteten Mißbildungen an Hand der Geburtsbescheinigungen des Staates Hamburg für die Jahre 1932—1934. Dissertation Hamburg, S. 5/6.

Schade, Die Physikochemie von Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett, Halban-Seitz, Biologie u. Pathologie des Weibes, Bd. VI., Teil II, S. 708/709.

Schauta, AG 18, 1881, S. 266.

Schwalbe, E., Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Jena 1906.

Siebke, Zentrabl. f. Gynäkol. 1937, Nr. 6, S. 343. Aussprache im Anschluß an ein Referat von Naujoks (siehe oben).

Szendy, B., Zentralbl. f. Geburtsh., Bd. 26, S. 484.

Wieger, Gaz. méd. de Strasbourg, 1854, S. 569.

Witte, Stephanie, Schwangerschaft und Geburtsverlauf bei Müttern mißbildeter Kinder. Dissertation, Köln 1937, S. 4/8 und 56.

Zangemeister, Kongreßbericht. Halle 1913, S. 169.

Zweifel, in Doederleins Handbuch der Geburtshilfe, 2. Aufl., Bd. II, S. 676.

Lebenslauf.

Am 22. Februar 1913 wurde ich als Sohn des Gastwirtes Julius Berrens und seiner Ehefrau Therese geb. Palm in Büsbach (Eifel) geboren. Ich besuchte das humanistische Langemarck-Gymnasium zu Stolberg Rhld., wo ich Ostern 1933 die Reifeprüfung bestand.

Dem Studium der Medizin widmete ich mich an den Universitäten Königsberg (Osttreuesemester), Heidelberg, Hamburg (Physikum), Köln und Freiburg. Im Herbst 1938 legte ich in Hamburg das medizinische Staatsexamen ab.